

0000548920

WPI Acc no: 1973-34935U/

**1-phenethyl-4-arylamino-piperidines - with analgesic activity**

Patent Assignee: SANDOZ AG (SANO)

Patent Family: 1 patents, 1 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
CH 535767	A	00000000	CH 19706177	A	19700425	197325	B

Priority Applications (no., kind, date): CH 19706177 A 19700428

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
CH 535767	A	DE			

**Alerting Abstract CH A**

Title cpds. of formula (I) (where R1 is H, halogen, lower alkyl, alkylthio or alkoxy, CF3, NO2, NH2, CN or acetamido; R2 is 1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthyl or 5-indanyl opt. subst. in the aromatic ring by halogen, lower alkyl, alkylthio or alkoxy, CF3, NO2, NH2, CN or acetamido; and R3 is H or lower acyl; with the proviso that R2 is not subst. by NH2 when R3 is lower acyl) and their salts with acids are prepared by condensing a compound of formula (II) with a compound of formula (III) (where X is a residue which is split off under the reaction conditions to form XH, e.g. Cl, Br, I or the acid residue of an organic sulphonate acid) in an inert solvent in the presence of an acid binding agent and opt. converting the product into an acid addn. salt. Products in which R3 is H, R1 is other than NH2, and R2 is not subst. by NH2 may be reacted with cpds. furnishing a lower acyl residue so as to yield corresponding cpds. in which R3 is acyl.

Basic Derwent Week: 197325

(31) E 782-0 |

CH 535 767



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSenschaft  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



(51) Int. Cl.: C 07 d 29/28

(19) CH PATENTSCHRIFT

(11) 535 767

V

- (21) Gesuchsnummer: 6177/70  
(61) Zusatz zu:  
(62) Teilgesuch von:  
(22) Anmeldungsdatum: 25. 4. 1970, 11 h  
(33)(22)(31) Priorität:

Patent erteilt: 15. 4. 1973

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30. 5. 1973

---

(54) Titel: Verfahren zur Herstellung neuer  
N-Phenäthylpiperidinderivate

(73) Inhaber: Sandoz AG, Basel

(74) Vertreter:

(72) Erfinder: Erhard Schenker, Basel

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer N-Phenäthylpiperidinderivate der Formel I, worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Cyan- oder Acylaminogruppe, R<sub>2</sub> für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Cyan- oder Acetaminogruppe substituiert sein können, und R<sub>3</sub> für Wasserstoff oder eine niedere Acylgruppe stehen, wobei jedoch R<sub>2</sub> nicht durch eine Aminogruppe substituiert sein darf, wenn R<sub>3</sub> für eine niedere Acylgruppe steht, und ihrer Säureadditionssalze.

Erfnungsgemäß gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen, indem man eine Verbindung der Formel II, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, obige Bedeutung besitzen, in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel und in Gegenwart eines säurebindenden Mittels mit Verbindungen der Formel III, worin R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzt und X für einen sich unter den Reaktionsbedingungen unter Bildung von XH abspaltenden Rest steht, kondensiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Als unter den Reaktionsbedingungen inertes Lösungsmittel können z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylool, Di(nieder)alkylamide niederer aliphatischer Monocarbonsäuren wie Dimethylformamid oder chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff verwendet werden. Als säurebindende Mittel könnten z.B. Alkalimetallkarbonate wie Kalium- oder Natriumkarbonat, tertiäre Amine wie Triäthylamin oder Pyridin oder ein Überschuss der Verbindungen der Formel II verwendet werden. In den Verbindungen der Formel III bedeutet X beispielsweise Chlor, Jod oder den Säurerest einer organischen Sulfonsäure wie z.B. einen Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxyrest, vorzugsweise aber Brom. Zur Beschleunigung der Reaktion kann das Reaktionsgemisch erwärmt und/oder durchmischt werden, vorzugsweise arbeitet man bei leicht erhöhter Temperatur zwischen 30 und 90° und unter Rühren.

Praktisch kann das Verfahren z.B. ausgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel II u. das säurebindende Mittel, z.B. ein Alkalimetallkarbonat vorzugsweise Kaliumkarbonat, in Lösungsmittel wie Toluol oder Dimethylformamid einträgt und die Verbindung der Formel III bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur, z.B. zwischen etwa 30-70°, allmählich unter Rühren zusetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend z.B. unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf Temperaturen zwischen 30 und 90°, und nach Beendigung der Reaktion (ca. ½ bis 5 Stunden) z.B. in Wasser gegossen. Die Verbindungen der Formel I können auf übliche Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nach bekannten Methoden gereinigt werden.

Verbindungen der Formel Ia, worin R<sub>1</sub><sup>I</sup> für Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Acetamino- oder Cyangruppe R<sub>1</sub><sup>I</sup> für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Acetamino- oder Cyangruppe substituiert sein können, und R<sub>3</sub><sup>I</sup> für eine niedere Acylgruppe stehen, können auch aus Verbindungen der Formel Ib, worin

R<sub>1</sub><sup>I</sup> und R<sub>2</sub><sup>I</sup> obige Bedeutung besitzen und die einen Spezialfall der Verbindungen der Formel I darstellen, durch Acylierung nach bekannten Verfahren erhalten werden, z.B. mittels Säurehalogeniden oder Säureanhydri- den.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise ihre Salze mit Säuren herstellen und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel II sind neu und können hergestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der Formel IV, worin R<sub>2</sub> obige Bedeutung besitzt und R<sub>1</sub> für eine niedere Alkylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe steht, in saurem oder alkalischem Medium zu einer Verbindung der Formel IIb, worin R<sub>2</sub> obige Bedeutung besitzt, hydrolysiert, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIa, worin R<sub>2</sub><sup>II</sup> für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Cyan- od. Acetaminogruppe substituiert sein kann, steht, eine Verbindung der Formel V, worin R<sub>2</sub><sup>II</sup> obige Bedeutung besitzt, hydrogenolytisch debenziliert, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIc, worin R<sub>2</sub><sup>III</sup> für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Cyan- oder Acetaminogruppe substituiert sein können, und R<sub>3</sub><sup>I</sup>

obige Bedeutung besitzt, eine Verbindung der Formel Va, worin R<sub>2</sub><sup>III</sup> und R<sub>3</sub><sup>I</sup> obige Bedeutung besitzen, hydrogenolytisch debenziliert, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Id, worin R<sub>2</sub><sup>I</sup> und R<sub>3</sub><sup>I</sup> obige Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel IVa, worin R<sub>2</sub><sup>I</sup>, R<sub>3</sub><sup>I</sup> und R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzen, in saurem oder alkalischem Medium hydrolysiert.

Zur Hydrolyse nach Verfahren a) oder d) kann man beispielsweise konzentrierte Salzsäure verwenden und die Reaktion bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, ausführen.

Die Verbindungen der Formel IV können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel VI, worin R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel VII, worin R<sub>2</sub> obige Bedeutung besitzt, in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel z.B. in einem niederen Alkanol wie Äthanol oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol, gegebenenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen von Eisessig oder p-Toluolsulfinsäure zu Verbindungen der Formel VIII, worin R<sub>2</sub> und R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzen, umsetzt und diese mit komplexen Borhydriden wie Natrium- oder Kaliumborhydrid in einem Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkanol wie Äthanol oder in einem cyclischen Äther wie Dioxan zu Verbindungen der Formel IV reduziert.

Die Verbindungen der Formel V können erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel VIIa, worin R<sub>2</sub><sup>II</sup> obige Bedeutung besitzt, kondensiert und die entstandenen Verbindungen der Formel X, worin R<sub>2</sub><sup>II</sup> obige Bedeutung besitzt, mit komplexen Borhydriden wie oben beschrieben reduziert.

Die Verbindungen der Formel IVa bzw. Va können aus den Verbindungen der Formel IVb, worin R<sub>2</sub><sup>I</sup> und R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzen, bzw. Vb, worin R<sub>2</sub><sup>III</sup> obige Bedeutung besitzt, durch Acylierung nach bekannten Me-

thoden erhalten werden, z.B. mit Säurechloriden oder Säureanhydriden.

Die Verbindungen der Formel IVb, bzw. Vb stellen Spezialfälle der Verbindungen der Formel IV bzw. V dar.

Die durch R<sub>1</sub> symbolisierten sowie die gegebenenfalls als Substituenten in R<sub>2</sub> vorhandenen niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppen sowie die durch R<sub>3</sub> symbolisierte niedere Acylgruppe bestehen vorzugsweise aus 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen bei geringer Toxizität interessante pharmakodynamische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden. Sie zeigen insbesondere analgetische Wirksamkeit, wie durch Versuche an der Maus (Phenylbenzochinon-syndrom und «hot-plate») gezeigt wurde. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäß je nach der Art der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch bei Testtieren befriedigende Resultate mit einer Dosis von 5 bis 30 mg/kg Körpergewicht erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 3 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 30 bis 150 mg. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 10 bis 75 mg der Verbindungen der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

#### Beispiel 1

##### 4-(I-Naphthylamino)-1-phenäthylpiperidin

Zu einer auf 50° erhitzten Aufschämmung von 22,8 g 4-(I-Naphthylamino)piperidin und 16,7 g Kaliumkarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird ein Gemisch von 18,7 g Phenäthylbromid und 50 ml Dimethylformamid innerhalb 2 Stunden zugetropft. Anschliessend wird der Ansatz noch weitere 4 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Das ungelöste Material wird abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Durch Kristallisation aus 95%igem Äthanol/Äther erhält man die im Titel genannte reine Verbindung vom Fp. 93-95°. Das in äthanolischer Lösung hergestellte Fumarat schmilzt bei 204-206° (Zers.).

#### Beispiel 2

Analog wie in Beispiel 1 beschrieben kann auch 1-Phenäthyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthylamino)piperidin-fumarat erhalten werden, Fp. 218-220° (Zers.).

#### Beispiel 3

##### N-(I-Naphthyl)-N-(1-phenäthyl-4-piperidyl)propionamid

Zu einer Lösung von 15,5 g 4-(I-Naphthylamino)-1-phenäthyl-piperidin (Herstellung siehe Beispiel 1) in 100 ml Benzol wird eine Lösung von 7,4 g Propionsäure-

anhydrid in 20 ml Benzol auf einmal zugegeben. Der Ansatz wird während 8 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen auf 20° mit 25 ml 10%iger Natronlauge versetzt und während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abtrennen des Alkaliteils wird die organische Phase mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum braunen Öl eingedampft. Durch Kristallisieren mit n-Hexan/Äther erhält man die im Titel genannte reine Verbindung vom Fp. 87-90°.

#### Beispiel 4

##### N-(I-Naphthyl)-N-(1-phenäthyl-4-piperidyl)propionamid

Zu einer auf 55° erhitzten Aufschämmung von 14,1 g öligem N-(I-Naphthyl)-N-(4-piperidyl)propionamid (hergestellt aus dem Fumarat, Fp. 195-197° (Zers.) und 7,3 g Kaliumkarbonat in 75 ml Dimethylformamid) wird ein Gemisch von 9,3 g Phenäthylbromid in 25 ml Dimethylformamid innerhalb 1½ Stunden zugetropft. Anschliessend wird der Ansatz noch weitere 3 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Das ungelöste Material wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Durch Kristallisation mit n-Hexan/Äther erhält man die im Titel genannte reine Verbindung vom Fp. 87-90°.

#### Beispiel 5

##### N-(1-Phenäthyl-4-piperidyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthyl)propionamid

Analog wie im Beispiel 4 beschrieben kann auch das N-(1-Phenäthyl-4-piperidyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthyl)propionamid, Fp. 81-83°, erhalten werden.

Die benötigten Ausgangsprodukte können folgendermassen erhalten werden:

#### Beispiel 6

##### 4-(I-Naphthylamino)piperidin (für Beispiel 1)

Eine Lösung von 6,1 g 4-(I-Naphthylamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester in 700 ml konz. Salzsäure wird während 24 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die saure Lösung wird gekühlt, mit Natriumhydroxyd alkalisch gestellt und das abgeschiedene Öl mit 1000 ml Benzol extrahiert. Die organische Phase wird 3mal mit je 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung als viskoses Öl zurückbleibt.

Das in äthanolischer Lösung hergestellte Hydrogenmaleinat schmilzt bei 168-170° (Zers.).

#### Beispiel 7

##### 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthylamino)piperidin (für Beispiel 2)

Die Titelverbindung wird analog wie in Beispiel 6 beschrieben erhalten, Smp. des Dihydrochlorids 289-293° (Zers.).

#### Beispiel 8

##### N-(I-Naphthyl)-N-(4-piperidyl)propionamid (für Beispiel 4)

a) 1-Benzyl-4-(1-naphthylamino)piperidin

Eine Lösung von 143,1 g 1-Naphthylamin und 189,2 g 1-Benzylpiperidon(4) in 600 ml Toluol wird 30 Stunden

unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation kontinuierlich abgetrennt wird. Die heiße Lösung wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

b) 1-Benzyl-4-(1-naphthylamino)piperidin

Zu einer Suspension von 37,5 g Natriumborhydrid in 250 ml 95%igem Äthanol wird eine Lösung von 340,6 g öligem 1-Benzyl-4-(1-naphthylamino)piperidin in 300 ml 95%igem Äthanol innerhalb 1 Stunde unter Kühlen zugeropft. Den Ansatz führt man zunächst während 15 Stunden bei Zimmertemperatur, anschliessend wird 3 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 20° gekühlt, mit 450 ml Methanol und 300 ml Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit dem Filterrückstand vereinigt und das Ganze zwischen je 1000 ml Äther und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum kristallinen Rückstand eingeengt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt die im Titel genannte Verbindung bei 96-98°. Das in äthanolischer Lösung hergestellte Fumarat schmilzt bei 203-206° (Zers.).

c) N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-N-(1-naphthyl)propionamid

Eine Lösung von 31,6 g 1-Benzyl-4-(1-naphthylamino)piperidin und 26,0 g Propionsäureanhydrid in 150 ml Benzol wird während 18 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird der Ansatz mit 150 ml 10%iger Natronlauge versetzt und während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abtrennen des Alkaliteils wird die organische Phase mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingeengt. Das in äthanolischer Lösung hergestellte und aus Methanol umkristallisierte Fumarat schmilzt bei 191-193° (Zers.).

d) N-(1-Naphthyl)-N-(4-piperidyl)propionamid

Man löst 31,7 g öliges N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-N-(1-naphthyl)propionamid in 200 ml Eisessig, setzt 3 g Palladium-Kohle-Katalysator (10%) zu und hydriert 12 Stunden lang bei 20° und 3 atü Wasserstoffdruck. Anschliessend wird der Katalysator über Cellite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand verteilt man zwischen je 150 ml Chloroform und 10%iger Natronlauge. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingedampft. Das in äthanolischer Lösung hergestellte Fumarat schmilzt bei 195-197° (Zers.).

### Beispiel 9

*N-(4-Piperidyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthyl)-propionamid (für Beispiel 5)*

Die Titelverbindung wird analog wie in Beispiel 8 beschrieben hergestellt. Smp. des Bis-naphthalin-1,5-disulfonat-dihydrats 235-240° (Zers.).

N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthyl)-propionamid-fumarat, Smp. 181-183° (Zers.); 1-Benzyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthylamino)-piperidin-fumarat, Smp. 220-223° (Zers.).

### Beispiel 10

*4-(1-Naphthylamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester (für Beispiel 6)*

a) 4-(1-Naphthylimino)piperidin-1-carbonsäureäthylester  
Eine Lösung von 71,5 g 1-Naphthylamin und 85,5 g 1-Äthoxycarbonyl-4-piperidon in 250 ml Toluol wird 16 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation kontinuierlich abgetrennt wird. Die heiße Lösung wird im Vakuum eingedampft und das als Rückstand verbleibende Öl ohne Reinigung als Rohprodukt weiter verarbeitet.

b) 4-(1-Naphthylamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester

Zu einer Suspension von 22,7 g Natriumborhydrid in 250 ml 95%igem Äthanol wird eine Lösung von 148 g des obigen rohen 4-(1-Naphthylimino)piperidin-1-carbonsäureäthylesters in 250 ml 95%igem Äthanol innerhalb von 60 Minuten unter Kühlen zugetropft. Anschliessend wird 3 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 10° gekühlt, mit 200 ml Wasser versetzt und filtriert, der Filterrückstand wird zwischen 1000 ml Benzol und 750 ml Wasser ausge schüttelt.

Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung als kristalliner Rückstand verbleibt. Smp. 114-115° nach Kristallisation aus abs. Äthanol.

### Beispiel 11

*4-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthylamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester (für Beispiel 7)*

Analog wie in Beispiel 10 beschrieben wird die Titelverbindung vom Smp. 95-97° (Zers.) erhalten.

### Beispiel 12

*4-(5-Indanamino)-1-phenäthylpiperidin*

Zu einer auf 50° erhitzten und zunächst während 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührten Aufschämmung von 4,2 g 4-(5-Indanamino)piperidinfumarat und 2,3 g Kaliumkarbonat in 50 ml Dimethylformamid wird ein Gemisch von 1,5 g Phenäthylbromid und 50 ml Dimethylformamid innerhalb 2 Stunden zugetropft. Anschliessend wird der Ansatz noch weitere 12 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Das ungelöste Material wird abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt und der getrocknete Chloroformteil im Vakuum eingeengt. Das rötliche Öl ergibt in äthanolischer Lösung ein kristallisiertes Fumarat, das nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol bei 199-201° schmilzt.

Analog wie in Beispiel 12 beschrieben können auch folgende Verbindungen der Formel I erhalten werden (Beispiel 13 bis 19)

### Beispiel 13

*4-(4-Brom-1-naphthylamino)-1-phenäthylpiperidin*  
Smp. des Maleinates 194-197° (Zers.).

### Beispiel 14

*4-(7-Methoxy-1-naphthylamino)-1-phenäthylpiperidin*  
Smp. 123-125° (Zers.).

*Beispiel 15*

**4-(4-Nitro-1-naphthylamino)-1-phenäthylpiperidin**  
Smp. 161-163° (Zers.).

*Beispiel 16*

**1-(2-Chlorphenäthyl)-4-(1-naphthylamino)piperidin**  
Smp. des Fumarats 213-215° (Zers.).

*Beispiel 17*

**1-p-Methoxyphenäthyl-4-(1-naphthylamino)piperidin**  
Smp. des Dihydrochlorids 253-256° (Zers.).

*Beispiel 18*

**4-(4-Chlor-1-naphthylamino)-1-p-chlorphenäthyl-**  
**piperidin**  
Smp. des Maleinats 198-201° (Zers.).

*Beispiel 19*

**1-(3-Chlorphenäthyl)-4-(1-naphthylamino)piperidin**  
Smp. des Fumarats 196-199° (Zers.).  
Die benötigten Ausgangsprodukte können folgendermassen erhalten werden:

*Beispiel 20*

**4-(5-Indanamino)piperidin (für Beispiel 12)**

Eine Lösung von 95.3 g 4-(5-Indanamino)piperidin-1-carbonsäure-äthylester in 500 ml konz. Salzsäure wird während 16 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die saure Lösung wird gekühlt, mit 30%iger Natronlauge alkalisch gestellt und das abgeschiedene Öl mit insgesamt 2000 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden 5mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung als viskoses Öl zurückbleibt.

Das in äthanolischer Lösung hergestellte Fumarat schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 236-238° (Zers.).

Analog wie in Beispiel 20 beschrieben können auch folgende Verbindungen erhalten werden (Beispiel 21 bis 24).

*Beispiel 21*

**4-(4-Brom-1-naphthylamino)piperidin**  
(für Beispiel 13)

Smp. des Hydrogenmaleinats 168-170° (Zers.).

*Beispiel 22*

**4-(7-Methoxy-1-naphthylamino)piperidin**  
(für Beispiel 14)

*Beispiel 23*

**4-(4-Nitro-1-1-naphthylamino)piperidin**  
(für Beispiel 15)

*Beispiel 24*

**4-(4-Chlor-1-naphthylamino)piperidin**  
(für Beispiel 18)

*Beispiel 25*

**4-(4-Brom-1-naphthylamino)piperidin**  
(für Beispiel 13)

- a) 1-Benzyl-4-(4-brom-1-naphthylimino)piperidin  
Eine Lösung von 44.2 g 4-Brom-1-naphthylamin und 41.6 g 1-Benzylpiperidon(4) in 350 ml Toluol und 5 ml Eisessig wird 4 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation kontinuierlich abgetrennt wird. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

- b) 1-Benzyl-4-(4-brom-1-naphthylamino)piperidin  
Zu einer Suspension von 8.0 g Natriumborhydrid in 100 ml 95%igem Äthanol wird eine Lösung von 85.0 g öligem 1-Benzyl-4-(4-brom-1-naphthylimino)piperidin in 160 ml 95%igem Äthanol innerhalb 30 Minuten zugeropft. Anschliessend wird 2 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und zwischen 800 ml Chloroform und 350 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem ölichen Rückstand eingeengt.

Nach dem Kristallisieren mit Aceton wird das Rohprodukt aus abs. Äthanol umkristallisiert. Die im Titel genannte Verbindung schmilzt bei 134-136° (Zers.).

- c) 4-(4-Brom-1-naphthylamino)piperidin  
Man löst 18.3 g kristallisiertes 1-Benzyl-4-(4-brom-1-naphthylimino)piperidin in 150 ml Eisessig, setzt 2 g Palladium-Kohle-Katalysator (10%) zu und hydriert 9 Stunden lang bei 20° und 3 atü Wasserstoffdruck. Anschliessend wird der Katalysator über Cellite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, worauf man die im Titel genannte Verbindung als Öl erhält.

*Beispiel 26*

**4-(5-Indanamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester**

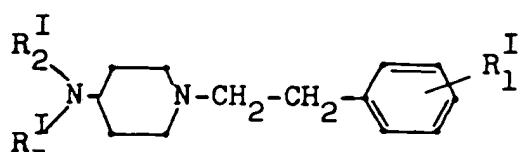
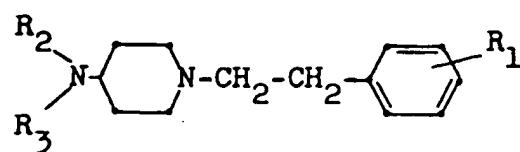
(für Beispiel 20)

- a) 4-(5-Indanamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester  
Eine Lösung von 64.6 g 5-Indanamin und 83.0 g 1-Athoxycarbonyl-4-piperidon in 300 ml Benzol wird 18 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation kontinuierlich abgetrennt wird. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und das als Rückstand verbleibende Öl ohne Reinigung als Rohprodukt weiter verarbeitet.

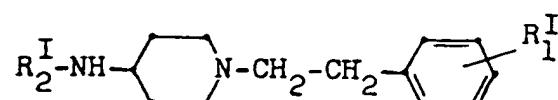
- b) 4-(5-Indanamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester  
Zu einer Suspension von 19.4 g Natriumborhydrid in 250 ml 95%igem Äthanol wird eine Lösung von 146.8 g rohem 4-(5-Indanamino)piperidin-1-carbonsäureäthylester in 250 ml 95%igem Äthanol innerhalb 30 Minuten zugeropft. Anschliessend wird 14 Stunden unter Röhren am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 20° gekühlt, mit 20 ml Aceton versetzt und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen je 300 ml Chloroform und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum ein-

gedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung mit Äther/Hexan aus dem ölichen Rohprodukt kristallin erhalten werden kann. Smp. 72-74° nach einmaligem Umkristallisieren aus Leichtbenzin.

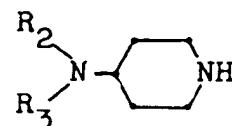
O



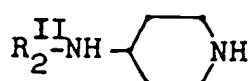
Ia



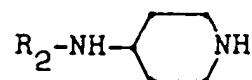
Ib



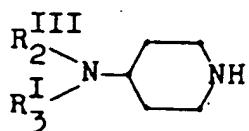
II



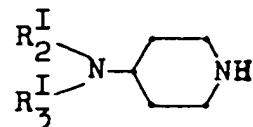
IIa



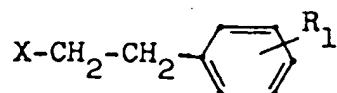
IIb



IIIc



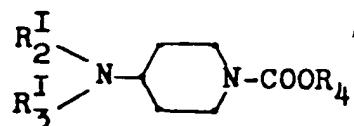
IIId



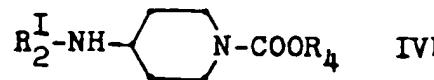
III



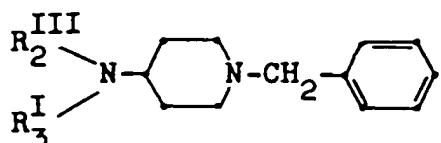
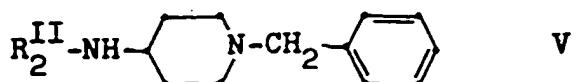
IV



IVa



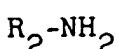
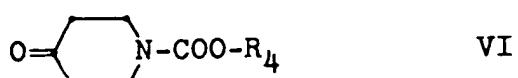
IVb



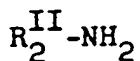
Va



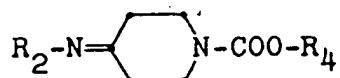
Vb



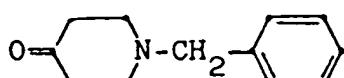
VII



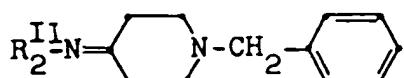
VIIa



VIII



IX



X

## PATENTANSPRÜCHE

I. Verfahren zur Herstellung von neuen N-Phenäthyl-piperidinderivaten der Formel I, worin  $\text{R}_1$  für Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Cyan- oder Acetaminogruppe,  $\text{R}_2$  für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkylthio- oder Alkoxygruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Cyan- oder Acetamino-gruppe substituiert sein können, und  $\text{R}_3$  für Wasserstoff oder eine niedere Acylgruppe stehen, wobei jedoch  $\text{R}_2$  nicht durch eine Aminogruppe substituiert sein darf, wenn  $\text{R}_3$  für eine niedere Acylgruppe steht, und ihrer

Salze mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, worin  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  obige Bedeutung besitzen, in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel und in Gegenwart eines säurebindenden Mittels mit Verbindungen der Formel III, worin  $\text{R}_1$  obige Bedeutung besitzt und  $\text{X}$  für einen sich unter den Reaktionsbedingungen unter Bildung von  $\text{XH}$  abspaltenden Rest steht, kondensiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

II. Verwendung von nach dem Verfahren des Patentanspruchs I hergestellten Verbindungen der Formel Ib, worin  $\text{R}_1'$  für Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, die Trifluormethyl-,

Nitro-, Acetamino- oder Cyangruppe steht und R<sub>2</sub><sup>I</sup> für eine 1-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe, die gegebenenfalls im aromatischen Ring durch Halogen, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, die Trifluormethyl-, Nitro-, Acetamino- oder Cyangruppe substituiert sein können, steht, dadurch

gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel Ib, worin R<sub>1</sub><sup>I</sup> und R<sub>2</sub><sup>I</sup> die obige Bedeutung besitzen, mit einer einen niederen Acylrest abgebenden Verbindung umsetzt zu Verbindungen der Formel Ia, worin R<sub>1</sub><sup>I</sup> und R<sub>2</sub><sup>I</sup> obige Bedeutung besitzen und R<sub>3</sub><sup>I</sup> für eine niedere Acylgruppe steht.